

3. Acide colaminephosphoreux et isocyanate de phényle. – 3.1. *N*-phénylcarbamyldiamino-éthylphosphite de Na. Dans un ballon, on dissout 2,5 g (0,02 mole) d'acide colaminephosphoreux dans 30 ml d'eau et 20 ml de dioxanne. On porte le pH à 8–9 env. avec NaOH 1N, plonge le ballon dans un bain à 30° et introduit petit à petit, sous bonne agitation, 3,4 g (0,02 mole) d'isocyanate de phényle en solution dans 10 ml de dioxanne. On y introduit simultanément et par petites portions NaOH 1N afin de maintenir le pH à 8–9, et cela jusqu'à concurrence de 20 ml au total (y compris la quantité initialement introduite). L'addition de l'isocyanate terminée, on continue l'agitation pendant 3 h, puis on filtre la diphénylurée précipitée. On évapore le filtrat à sec sous vide et reprend le résidu par H₂O. On filtre à nouveau et évapore le filtrat à sec sous vide. On traite le résidu à l'éther (pour éliminer l'isocyanate de phényle encore éventuellement retenu), décante l'éther et reprend la masse pâteuse par du méthanol anhydre: tout se dissout. On évapore la solution méthanolique à sec sous vide et obtient 4,65 g (80%) de *N*-phénylcarbamyldiamino-éthylphosphite de Na sous forme pulvérulente.

| | |
|---|--|
| C ₈ H ₁₂ N ₂ NaO ₄ P, H ₂ O (284) | Calc. C 38,0 H 4,98 N 9,9 P 10,9% Tr. „ 37,7 „ 5,20 „ 9,8 „ 10,9% |
|---|--|

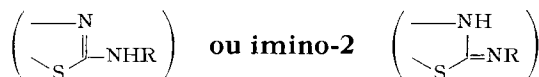
3.2. *Scission alcaline du N-phénylcarbamyldiamino-éthylphosphite de Na* → VII. On dissout 2,0 g de *N*-phénylcarbamyldiamino-éthylphosphite de Na dans 20 ml de NaOH 1N et chauffe le tout 20 à 30 min à reflux. Il se forme une huile qui cristallise par refroidissement. Le précipité est filtré et lavé avec H₂O: 0,90 g (70%) de *N*-phényl-*N'*-hydroxyéthyl-urée, F. 120,5°, identique (F. du mélange) à l'urée obtenue par réaction entre des quantités équimoléculaires d'aminéthanol et d'isocyanate de phényle. Le filtrat est extrait plusieurs fois par CHCl₃. Les extraits chloroformique évaporés à sec donnent un très faible résidu, qui ne contient ni urée hydroxylée, ni urée cyclique.

BIBLIOGRAPHIE

- [1] LXXX^e Communication: ss presse dans J. org. Chemistry.
 [2] E. CHERBULIEZ, B. WILLHALM, O. ESPEJO, S. JACCARD, & J. RABINOWITZ, *Helv.* 50, 1440 (1967).
 [3] E. CHERBULIEZ, S. JACCARD, H. JINDRA, F. TISSOT, & J. RABINOWITZ, *Helv.* 49, 2400 (1966).
 [4] E. CHERBULIEZ, H. MOLL, F. HUNKELER, R. PRINCE, & J. RABINOWITZ, *Helv.* 50, 2181 (1967).
 [5] J. C. HOWARD & G. KLEIN, *J. org. Chemistry*, 27, 3701 (1962).
 [6] E. CHERBULIEZ, S. L. COLAK-ANTIĆ, G. WEBER, & J. RABINOWITZ, *Helv.* 46, 2997 (1963).

24. Recherches sur la formation et la transformation des esters LXXXII [1]

Sur la différenciation entre structures Δ²-amino-2



**dans des composés S,N-hétérocycliques pentagonaux et hexagonaux
à cycle par ailleurs saturé**

par **Joseph Rabinowitz**¹⁾

Exobiology Division, Ames Research Center, NASA, Moffett Field, California 94035

(26 VIII 68)

Summary. Comparison of the NMR. spectra in CDCl₃ of the heterocyclic bases obtained from the cyclisation of ω-(*N*-thiocarbamoylamino) ethyl (or propyl)-alcohols (or their orthophosphoric or sulfuric monoesters) to those of model compounds II (n = 1 or 2) and III (n = 1 or 2) has shown that: (1) In the case of five membered rings the C=N double bond is always endocyclic (Ib, n = 1)

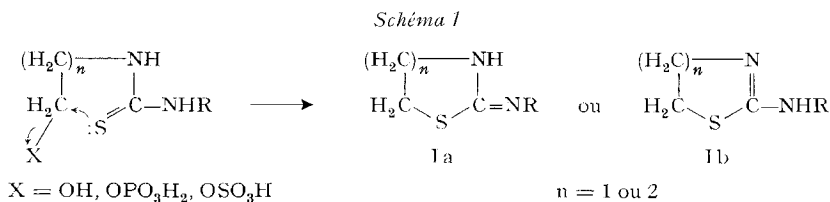
¹⁾ Senior Research Associate de la National Academy of Sciences, Washington, D.C.

should R be aromatic, araliphatic or aliphatic; (2) In the case of six membered rings the C=N double bond is endocyclic when R is aliphatic or araliphatic (Ib, $n = 2$), and exocyclic when R is aromatic (Ia, $n = 2$), with the exception of 2-(*o*-carboxyphenylamino)-dihydro- Δ^2 -*m*-thiazine (Ib, $n = 2$, R = *o*-carboxyphenyle).

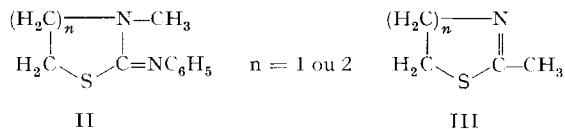
In CF_3COOH , all five membered rings (Ib, $n = 1$) show a triplet for the C-4 methylenic protons, whereas all the six membered rings (Ia or Ib, $n = 2$) with the exception of Ib, $n = 2$, R = *o*-carboxyphenyle, are represented by a double triplet for the C-4 protons (same protonated species). Only one triplet is observed when the 3 position is substituted.

Thiocarbamoylation of hydrazinoethanol or its orthophosphoric or sulfuric monoesters can occur at either of the two nitrogen atoms, thus yielding upon cyclization five- (IV) or six-membered rings (Va or Vb). The NMR spectra of compounds IV in $(\text{CD}_3)_2\text{SO}$ show a singlet for 2 amino protons (3-amino) and there is no further structural problem. The NMR spectra of compounds V in $(\text{CD}_3)_2\text{SO}$ show a triplet for one amino proton coupling with the neighboring methylenic protons. In this case, model compounds are needed to assign the position of the C=N double bond (exocyclic Va or endocyclic Vb). When R = *o*-carboxyphenyle, the C=N double bond is probably endocyclic (Vb) because this compound and 2-(*o*-carboxyphenylamino)-dihydro- Δ^2 -*m*-thiazine have very similar UV spectra.

A. Δ^2 -Thiazolines, thiazolidines, dihydro- Δ^2 -*m*-thiazines, et tétrahydro-*m*-thiazines. Par cyclisation intramoléculaire, les dérivés N-thiocarbamiques de la colamine, de l'amino-3-propanol et de leurs monosters orthophosphoriques et sulfuriques fournissent des bases hétérocycliques à double liaison C=N qui peut être soit exo- (Ia) soit endocyclique (Ib) [2] [3] [4] (schéma 1).



La structure de ces composés a été déterminée en comparant leurs spectres de RMN. à ceux des composés modèles II et III dans lesquels la double liaison C=N est à coup sûr exo- et endocyclique respectivement.



Dans les méthyl-2- Δ^2 -thiazoline (III, $n = 1$) et méthyl-2-dihydro- Δ^2 -*m*-thiazine (III, $n = 2$), on note un couplage ($J = 1,5$ cps) à longue distance entre les protons du groupe méthyle et ceux du groupement méthylénique C-(4) [4] [5].

1. Cycles pentagonaux I ($n = 1$). Les données sur les déplacements chimiques (dans CDCl_3) des bases hétérocycliques ainsi que des composés modèles figurant dans le tableau 1, montrent clairement que dans tous les cas (R = aromatique, araliphatique ou aliphatique), la double liaison C=N est endocyclique. Ces produits sont donc des aryl (ou aralcoyl ou alcoyl)amino-2- Δ^2 -thiazolines (Ib, $n = 1$). De nombreux autres exemples ont été déjà également décrits par nous [3].

Tableau 1. Spectres de RMN. de la méthyl-3-phénylimino-2-thiazolidine et de quelques Δ^2 -thiazolines dans $CDCl_3$ avec le tétraméthylsilane comme référence interne

 (δ en ppm, J en cps, s = singlet, t = triplet, q = quadruplet, m = multiplet; *pr.* = structure proposée)

| Substance | $H_2-C(4)$ | | $H_2-C(5)$ | | Autres H |
|-----------|------------|---------|------------|---------|--|
| | δ | J | δ | J | |
| | 3,43 | t 7,0 | 3,04 | t 7,0 | 5 H arom. δ = 6,80 à 7,45 m ; N-CH ₃ δ = 2,98 s |
| | 4,09 | t 7,0 | 3,22 | t 7,0 | CH ₃ δ = 2,14 t , J = 1,5 |
| | 3,95 | t 7,0 | 3,18 | t 7,0 | 5 H arom. δ = 6,80 à 7,60 m |
| | 3,90 | t 7,0 | 3,27 | t 7,0 | 4 H arom. δ = 6,90 à 7,40 m ; NH δ = 5,48 s ; NHCH ₂ δ = 4,38 s |
| | 3,95 | t 7,0 | 3,25 | t 7,0 | NH δ = 5,45 s ; HN-CH ₂ δ = 3,30 q , J = 7,0; CH ₃ δ = 1,16 t , J = 7,5 |

Dans le tableau 2 figurent les données des spectres de RMN. dans l'acide trifluoroacétique de toute une série de thiazolines et thiazolidines respectivement (v. aussi fig. 1, courbe du haut). Dans tous les cas examinés, les 2 protons méthyléniques de C(4) sont représentés par un triplet. Dans l'acide trifluoroacétique, les 2 protons benzyliques de la benzylamino-2- Δ^2 -thiazoline sont représentés par un doublet (couplage avec NH voisin), tandis que dans $CDCl_3$ et $(CD_3)_2SO$ ils apparaissent comme un singlet. Dans l'acide trifluoroacétique deutérié, les spectres sont identiques sauf que le couplage avec NH (devenu ND) a disparu.

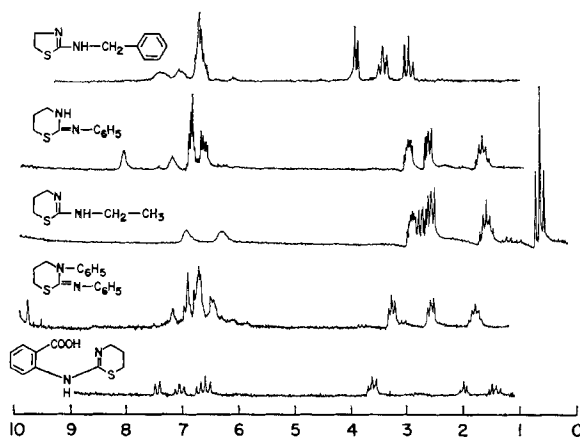
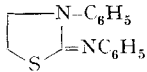
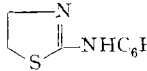
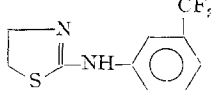
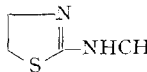
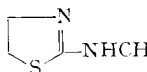
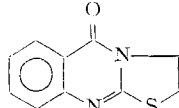
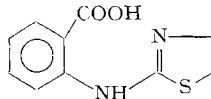
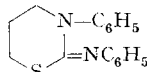
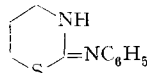
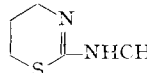
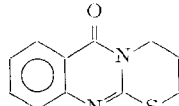
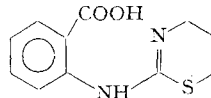

 Fig. 1. Spectres de RMN. d'une thiazoline, de deux dihydro- Δ^2 -m-thiazines et de deux tétrahydro-m-thiazines dans CF_3COOH avec le tétraméthylsilane (en tube capillaire) comme référence interne

Tableau 2. Spectres de RMN. de quelques Δ^2 -thiazolines, thiazolidines, dihydro- Δ^2 -m-thiazines et tétrahydro-m-thiazines dans CF_3COOH avec le tétraméthylsilane (en tube capillaire) comme référence interne

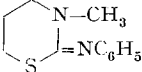
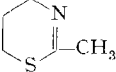
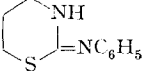
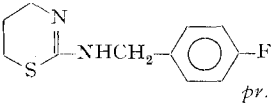
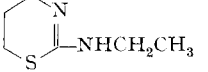
(δ en ppm, J en cps, s = singlet, d = doublet, t = triplet, $t \times d$ = double triplet, q = quadruplet, qui = quintuplet, m = multiplet; *pr.* = structure proposé^{a)})

| Substance (formule de la base) | $H_2-C(4)$ | | $H_2-C(5)$ | | $H_2-C(6)$ | | Autres H |
|--|------------|------------------|------------|----------------|------------|---------|---|
| | δ | J | δ | J | δ | J | |
|  | 3,92 | t 7,0 | 3,05 | t 7,0 | | | 10 H arom. $\delta = 6,52$ à $7,0 m$; NH $\delta = 8,02 s$ |
|  <i>pr.</i> | 3,46 | t 7,0 | 2,93 | t 7,0 | | | 5 H arom. $\delta = 6,50$ à $6,80 m$; $2 \times$ NH $\delta = 7,34$ et $8,70 s$ |
|  <i>pr.</i> | 3,47 | t 7,0 | 2,94 | t 7,0 | | | 4 H arom. $\delta = 6,75$ à $7,02 m$; $2 \times$ NH $\delta = 7,50$ et $8,02 s$ |
|  <i>pr.</i> | 3,44 | t 7,0 | 2,98 | t 7,0 | | | 5 H arom. $\delta = 6,50$ à $6,80 m$; $2 \times$ NH $\delta = 7,05$ et $7,40 s$; NHCH ₂ $\delta = 3,91 d$; $J = 6,0$ |
|  <i>pr.</i> | 3,35 | t 7,0 | 2,83 | t 7,0 | | | NHCH ₂ $\delta = 2,90 m$; CH ₃ $\delta = 0,65 t$ ($J = 7,0$) |
|  | 4,22 | t 7,0 | 3,25 | t 7,0 | | | 4 H arom. $\delta = 6,80$ à $7,70 m$ |
|  <i>pr.</i> | 3,69 | t 7,0 | 2,27 | t 7,0 | | | 4 H arom. $\delta = 6,50$ à $7,50 m$ |
|  | 3,29 | t 6,0 | 1,80 | <i>qui</i> 6,0 | 2,60 | t 6,0 | 10 H arom. $\delta = 6,40$ à $7,0 m$; NH (?) $\delta = 7,20 s$ |
|  <i>pr.</i> | 2,98 | $t \times d$ 6,0 | 1,67 | <i>qui</i> 6,0 | 2,64 | t 6,0 | 5 H arom. $\delta = 6,54$ à $6,88 m$; $2 \times$ NH $\delta = 7,18$ et $8,05 s$ |
|  <i>pr.</i> | 2,94 | $t \times d$ 6,0 | 1,60 | <i>qui</i> 6,0 | 2,58 | t 6,0 | NHCH ₂ $\delta = 2,62$ à $2,82 m$; CH ₃ $\delta = 0,76 t$ ($J = 7,0$); $2 \times$ NH $\delta = 6,30$ et $6,90 s$ |
|  | 3,73 | t 6,0 | 1,84 | <i>qui</i> 6,0 | 2,84 | t 6,0 | 4 H arom. $\delta = 6,80$ à $7,70 m$ |
|  <i>pr.</i> | 3,62 | t 6,0 | 1,41 | <i>qui</i> 6,5 | 2,00 | t 6,0 | 4 H arom. $\delta = 6,50$ à $7,50 m$ |

^{a)} *pr.* = structure proposée pour les bases libres dans $CDCl_3$; les données spectroscopiques (dans CF_3COOH) figurant ici se rapportent aux cations correspondants.

Tableau 3. Spectres de RMN. de quelques tétrahydro-*m*-thiazines et dihydro- Δ^2 -*m*-thiazines dans $CDCl_3$ avec le tétraméthylsilane comme référence interne

(δ en ppm, J en cps, s = singlet, t = triplet, q = quadruplet, qui = quintuplet, m = multiplet; *pr.* = structure proposée)

| Substance | $H_2-C(4)$ | | $H_2-C(5)$ | | $H_2-C(6)$ | | Autres H | |
|---|------------|---------|------------|----------------|----------------|---------|---|---|
| | δ | J | δ | J | δ | J | | |
|  | 3,28 | t 5,5 | 2,04 | <i>qui</i> 6,0 | 2,80 | t 6,0 | NCH_3 δ = 3,10 s ; 5 H arom. δ = 6,68 à 7,35 m | |
|  | 3,57 | t 5,5 | 1,72 | <i>qui</i> 6,0 | 2,97 | t 6,0 | CH_3 δ = 1,98 t (J = 1,5) | |
|  | <i>pr.</i> | 3,34 | t 5,5 | 1,94 | <i>qui</i> 6,0 | 2,91 | t 6,0 | 5 H arom. δ = 6,90 à 7,40 m ; NH δ = 6,80 s |
|  | <i>pr.</i> | 3,57 | t 5,5 | 1,80 | <i>qui</i> 6,0 | 3,03 | t 6,0 | 4 H arom. δ = 6,80 à 7,35 m ; NH δ = 4,10 s ; CH_2 benzylique δ = 4,38 s |
|  | <i>pr.</i> | 3,52 | t 5,5 | 1,75 | <i>qui</i> 6,0 | 2,99 | t 6,0 | $NHCH_2$ δ = 3,18 q (J = 7,5); CH_3 δ = 1,15 t (J = 7,5) |

2. Cycles hexagonaux I ($n = 2$). Les données sur les déplacements chimiques (dans $CDCl_3$) des bases hétérocycliques ainsi que des composés modèles figurant dans le tableau 3, montrent que:

a) la double liaison C=N est endocyclique lorsque R est aliphatique ou araliphatique et les produits sont donc des alcoyl (au aralcoyl) amino-2-dihydro- Δ^2 -*m*-thiazines (Ib, $n = 2$);

b) la double liaison C=N est exocyclique lorsque R est aromatique et les produits sont donc des arylimino-2-tétrahydro-*m*-thiazines (Ia, $n = 2$); exception: l'*o*-carboxyphénylamino-2-dihydro- Δ^2 -*m*-thiazine (R = *o*-carboxyphényle) qui possède une double liaison C=N endocyclique [6].

Dans l'acide trifluoroacétique, les spectres de RMN. de tous ces composés (Ib, $n = 2$, R = aromatique, aliphatique ou araliphatique) sont semblables en ce qui concerne la position des signaux de $H_2-C(4)$, $H_2-C(5)$ et $H_2-C(6)$ (même espèces protonées). Tous ils présentent deux triplets pour $H_2-C(4)$ (à la place d'un seul dans $CDCl_3$, $(CD_3)_2SO$ ou CF_3COOD , v. fig. 2) dus probablement à des raisons conformationnelles (v. fig. 1). On obtient un seul triplet pour ces 2 protons dans CF_3COOH , lorsque R = *o*-carboxyphényle; il en est de même lorsque la position 3 est substituée (v. fig. 1. et tableau 2). Ici encore, lorsque R = *p*-fluorobenzyle, les deux protons benzylique sont représentés par un doublet dans CF_3COOH (v. tableau 2) et par un seul signal dans $CDCl_3$ ou $(CD_3)_2SO$ [4]. Dans l'acide trifluoroacétique deutérié, les spectres sont pareils sauf qu'il n'y a que des triplets simples pour les protons de $H_2-C(4)$ et que le couplage de NH (devenu ND) a disparu.

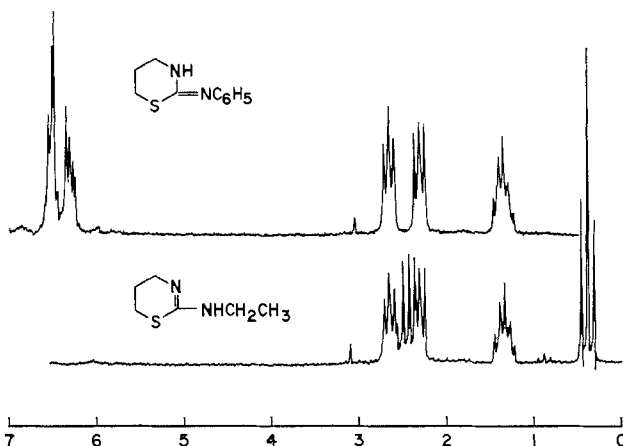
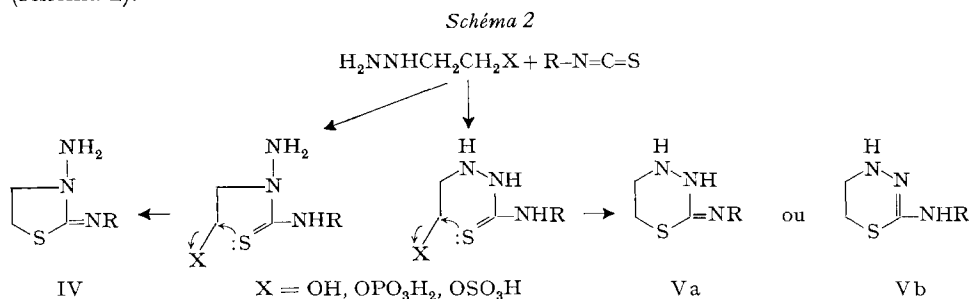


Fig. 2. Spectres de RMN. de la phénylimino-tétrahydro- Δ^2 -*m*-thiazine et de l'éthylamino-2-dihydro- Δ^2 -*m*-thiazine dans CF_3COOD avec le tétraméthylsilane (en tube capillaire) comme référence interne

B. *Amino-3-thiazolidines, dihydro- Δ^2 -1,3,4-thiadiazines, et tétrahydro-1,3,4-thiadiazines.* Un problème supplémentaire se pose dans le cas de l'hydrazinoéthanol et de ses monoesters orthophosphorique et sulfurique. Comme une monothiocarbamylation peut se produire sur chacun des deux azotes, la cyclisation des dérivés N-thiocarbamiques correspondants peut conduire à des cycles pentagonaux ou hexagonaux [7] (schéma 2).



Dans le cas des dérivés pentagonaux (IV), il n'existe pas de problème de structure; par contre, lorsque la cyclisation conduit à un cycle hexagonal, la double liaison C=N peut être à nouveau soit exo-(Va), soit endo-(Vb) cyclique.

Un couplage entre proton amino et protons méthyléniques est possible uniquement dans le cas des dérivés cycliques hexagonaux. Dans le cas des dérivés pentagonaux, on obtient un seul signal pour les 2 protons de NH₂ (IV).

1. *Cycles pentagonaux (type IV).* Lorsque R = phényle, le spectre de NMR. du produit cyclisé, pris dans l'hexadeutérodiméthylsulfoxyde avec le tétraméthylsilane comme référence interne (v. fig. 3), présente un seul signal pour 2 protons de NH₂ à $\delta = 4,66$ ppm, signal qui disparaît lorsqu'on ajoute D₂O [C_6H_5 , $\delta = 7,08$ m; NH₂, $\delta = 4,66$ s; CH₂N, $\delta = 3,54$ t ($J = 7,0$) et CH₂S, $\delta = 3,10$ t ($J = 7,0$)]; ces constatations sont compatibles avec la structure cyclique pentagonale IV, R = C₆H₅ [1] [7].

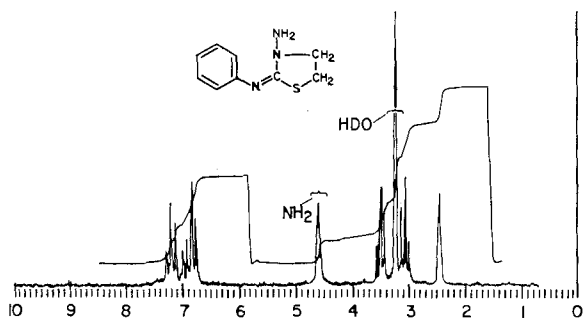


Fig. 3. Spectre de RMN. de l'amino-3-phénylimino-2-thiazolidine dans $(CD_3)_2SO$ avec le tétraméthyl-silane comme référence interne

2. Cycles hexagonaux (Va ou Vb). Lorsque R = *o*-carboxyphényle, le spectre de NMR. du produit cyclisé (dans $(CD_3)_2SO$ et le tétraméthylsilane comme référence interne) (v. fig. 4) présente un triplet pour 1 proton de NH couplant avec CH_2 à $\delta = 6,03$ ($J = 5,0$) qui disparaît lorsqu'on ajoute D_2O [$COOH$ ou NH , $\delta = 11,52$ s; C_6H_4 , $\delta = 7,60$ m; H_2C-NH , $\delta = 6,03$ t ($J = 5,0$); CH_2N , $\delta = 3,11$ t ($J = 6,5$) et CH_2S , $\delta = 2,90$ t ($J = 6,5$)]. Ce spectre est compatible avec la structure cyclique hexagonale Va ou Vb, R = *o*-carboxyphényle. Pour déterminer si la double liaison C=N est exo-(Va) ou endo-(Vb) cyclique, il faudrait faire appel à des composés modèles. Cependant, le fait que le spectre UV. de ce dérivé est très semblable à celui de l'*o*-carboxyphénylamino-2-dihydro- Δ^2 -m-thiazine [6] suggère la structure Vb, R = C_6H_4 -*o*-COOH, indiquée sur la fig. 4, de l'*o*-carboxyphénylamino-2-dihydro- Δ^2 -thiadiazine-1,3,4 avec double liaison C=N endocyclique [7].

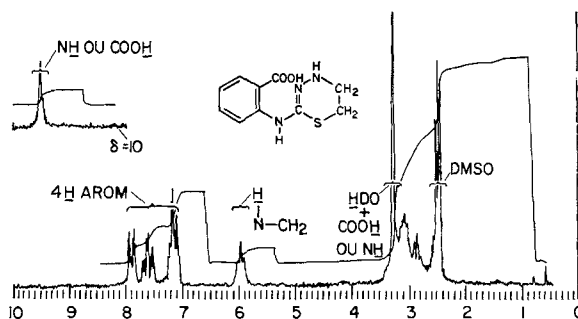


Fig. 4. Spectre de RMN. de la (*o*-carboxyphényl-amino)-2-dihydro- Δ^2 -thiadiazine-1,3,4 dans $(CD_3)_2SO$ avec le tétraméthylsilane comme référence interne

BIBLIOGRAPHIE

- [1] LXXXI^e communication: Helv. 52, 250 (1969).
- [2] E. CHERBULIEZ, BR. BAEHLER, S. JACCARD, H. JINDRA, G. WEBER, G. WYSS, & J. RABINOWITZ, Helv. 49, 807 (1966).
- [3] E. CHERBULIEZ, BR. BAEHLER, O. ESPEJO, S. JACCARD, H. JINDRA, & J. RABINOWITZ, Helv. 49, 2408 (1966).
- [4] E. CHERBULIEZ, BR. BAEHLER, O. ESPEJO, H. JINDRA, B. WILLHALM & J. RABINOWITZ, Helv. 50, 331 (1967).
- [5] A. WEINBERGER & R. GREENHALGH, Canad. J. Chemistry 41, 1038 (1963).
- [6] E. CHERBULIEZ, B. WILLHALM, O. ESPEJO, S. JACCARD & J. RABINOWITZ, Helv. 50, 1440 (1967).
- [7] J. RABINOWITZ, S. CHANG, J. M. HAYES & F. WOELLER, sous presse dans J. org. Chemistry.